

Література

1. Demirbas A. Heavy metal adsorption onto agro-based waste materials: A review // J. Hazard. Mater. 2008 Vol. 157 P. 220 – 229

2. Іщенко О.В. Модифіковані полісахариди у фармації / О.В. Іщенко, В.П. Плаван, І.О. Ляшок, Д.А. Кучинська, І.В. Ресницький// KyivPharma-2017. Фармакологія та фармацевтична технологія в забезпеченні активного довголіття: збірник наукових праць III Міжнародної науково-практичної конференції / під заг. ред. В.В. Страшного – Київ: КНУТД, 2017. - 172 с. С. 61-70.

ФОРМАЗАНИ – БІОЛОГІЧНО АКТИВНІ СКЛАДОВІ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

Дістанов В.Б., Пунько В.С., Івченко П.П.

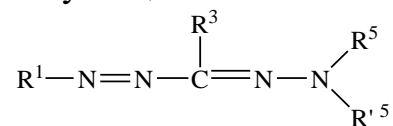
*Національний технічний університет «ХПІ», м. Харків,
e-mail: distanov@ukr.net*

Формазани представляють собою важливий і особливий клас органічних речовин. Їх хімічні властивості та сфери застосування привернули до себе увагу багатьох науковців та дослідницьких груп. Біологічне і промислове застосування формазанів починається від використання їх в якості аналітичних реагентів та барвників, і закінчується, насамперед цікавим для нас, застосуванням у фармакології. Адже різні формазани проявляють різні біологічні активності – антиоксидантні, противірусні, протимікробні, обезболюючі, протизапальні, протисудомні, анти-ВІЛ, протитуберкульозні, антигельмінтні та інші властивості. Це робить клас формазанів перспективним для синтезу та дослідження [1-2].

Більш ніж 150 років тому були синтезовані перші представники формазанів, але і в наш час залишається інтенсивний інтерес до них серед біологів, технологів, хіміків і інших спеціалістів. Кожен рік вчені синтезують нові похідні формазану і досліджують їх властивості. Насамперед, такий інтерес серед дослідників викликаний характерним скелетом формазанів ($-N=N-C=N-NH-$), відомим як група азогідразону, яка є гарним носієм π -зв'язку і проявляю хелатні властивості. Для хіміків формазани були цікаві у свій час як прекурсори для отримання поліазотистих гетероциклів. Пізніше були відкриті окисно-відновні системи «формазан-тетразолієва сіль», які зараз застосовуються в біохімії. Була розроблена велика кількість методів синтезу формазанів, багато з яких є не тільки лабораторними методиками, а і промисловими методами, більшість з яких – отримання аріл- і гетарілформазанів.

Найбільш вивчені 1,3,5-тризаміщені формазани. Традиційно в хімії формазанів прийнято замісники при атомах азоту N1 та N5 позначати

відповідно R1 та R5, а при атомі вуглецю в положенні 3 – R3:



Де R1,R3,R5 та R'5 – органічний радикал або атом водню.

Молекули усіх відомих типів формазанів є дуже конформаційно і таутомерно рухливими, при цьому види ізомерії залежать від природи замісників, в першу чергу при атомах N1 та N5.

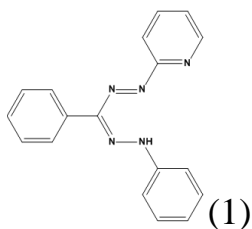
Формазани здатні проявляти як кислотні, так і основні властивості. З однієї сторони, електроноакцепторні замісники, як наприклад NO₂, в пара-положенні до NH-групи значно підвищують кислотність, а електронодонорні, типу алкільних – навпаки знижують. З другої ж сторони, завдяки наявності у формазанному ланцюгу атомів азоту в середовищі сильних кислот (H₂SO₄) формазани проявляють основні властивості.

Використання формазанів у медицині

Проводячи аналітичний огляд, нас насамперед цікавило застосування формазанів у медицині. Хоча вони і використовуються як фотоматеріали, барвники і аналітичні реагенти, цікавим є саме вивчення їх фармакологічної дії.

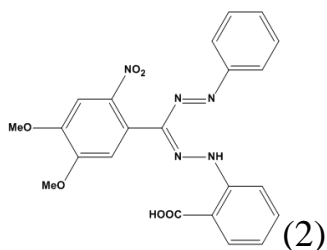
Протисудомна активність

Групою індійських вчених було досліджено протисудомну активність формазанів. Дослідження проводилися з різними похідними формазану, методом максимального електрошокового припадку. Сполука (1), яка отримана з 2-амінопіридину, виявилася найбільш активною з досліджуваних сполук. Також, однією з ознак було те, що усі речовини не проявили нейротоксичну дію.

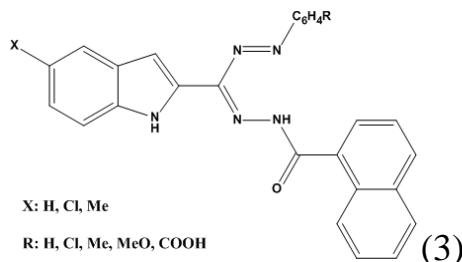


Противірусна активність

Деякі формазани володіють противірусною активністю. Було досліджено, що 1-(о-карбоксифеніл)-3-(3,4-діметокси-6-нітрофеніл)-5-феніл-формазан (2), який був отриманий шляхом сполучення бензолдіазнійхлориду з відповідним альдегідом N-(2-карбоксифеніл) гідразону, показує 100 % захист від вірусу хвороби Ньюкасла (азіатська чума птиці).

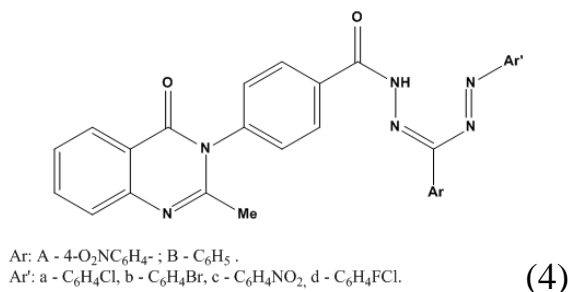


Також, проводилися дослідження активності інших формазанів (3) проти вірусу хвороби Ньюкасла і коров'ячої віспи. Результати показали, що деякі з таких формазанів показали багатообіцяючу активність проти одного або обох вірусів *in vitro*.

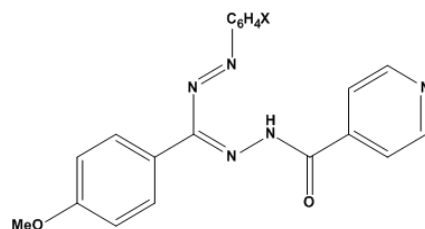


Антибактеріальна та протигрибкова активність

Вченими, було досліджено дві серії формазанів (4) різної будови та отримано результати їх антимікробного скрінінгу. Результати показали, що сполуки Ab, Ac, Ad та Bc у порівнянні з такими антимікробними засобами, як ципрофлоксацин та флуконазол, показали дуже гарні результати. Відмічалось, що насамперед, це пов'язано з наявністю нітро-, фтор- або хлорзамісника в 4 положенні одного фенільного кільця вздовж структури формазану (у положенні 1).

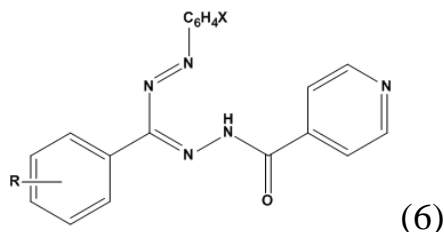


Окрім цього, багато досліджень присвячено дії формазанів на грампозитивні (*B.subtilis*, *M.luteus*, *B.sphaericus*, *S.aureus*) та грамнегативні (*C.violaceum*, *K.aerogenes*, *P.aeruginosa*, *E.coli*, *K.pneumoniae*, *S.paratyphi* A) організми у порівнянні зі стандартними антибактеріальними агентами, як пеніцилін та стрептоміцин при однакових умовах порівняння. Так, досліджувалася дія різних формазанів (5) на інгібування таких організмів. Результати скрінінгу показали, що сполуки a, d, h, k мали найвищу ступінь інгібування по відношенню до Грам (+) організмів, а сполуки c, h продемонстрували найвищу ступінь інгібування по відношенню до Грам (-) організмів.



X: a - H; b - 2-MeO; c - 3-MeO; d - 4-MeO; e - 2-NO₂; f - 3-NO₂;
g - 4-NO₂; h - 2-Cl; i - 3-Cl; j - 4-Cl; k - 2-Me; l - 3-Me; m - 4-Me. (5)

Інші дослідження, присвячені порівнянню дії синтезованих формазанів (6), які були отримані при сполученні відповідних гідразонів з відповідними солями діазонію, на їх *in vitro* антибактеріальну активність проти *S.aureus*, *P.aeruginosa*, *E.coli* та *B.subtilis* і протигрибкову активність проти *C.albicans* та *A.ringer* методом чаше-пластинчастої форми з використанням ДМФА у якості розчинника. Порівнювалися формазани з відомими антибіотиками стретоміцином та гризеофульвіном в однакових умовах. Результати показали, що сполуки b, e, g, l володіють гарною активністю по відношенню як до грампозитивних, так і до грамнегативних патогенних організмів. Інші сполуки показали помірну активність проти усіх чотирьох організмів. Найбільшу протигрибкову активність показали сполуки b і h. Інші показали помірну активність.



№	R	X
a	H	H
b	H	4-Me
c	H	4-Cl
d	H	4-(піримідин-2-іл-NHSO ₂)
e	4-Me	H
f	4-Me	4-Me
g	4-Me	4-Cl
h	4-Me	4-(піримідин-2-іл-NHSO ₂)
i	4-Cl	H
j	4-Cl	4-Me
k	4-Cl	4-Cl
l	4-Cl	4-(піримідин-2-іл-NHSO ₂)

Аналізуючи різноманітні дослідження, можна виявити одну особливість – вчені вивчають активність формазанів, змінюючи в їх структурі замісники у 1 та 3 положенні. Також, однією з тенденцій є зміна замісників фенільного кільця, яке додають у третє положення. Загалом використовуються наступні замісники або їх комбінація: -H, -Me, -OMe, -COOH, -OH, -NO₂, -Cl, -Br, -F.

Багато досліджень присвячено дії формазанів на грампозитивні (*B. subtilis*, *M. luteus*, *B. sphaericus*, *S. aureus*) та грамнегативні (*C. violaceum*, *K. aerogenes*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. Paratyphi A*) організми у порівнянні зі стандартними антибактеріальними агентами, як пеніцилін та стрептоміцин при однакових умовах порівняння [3-8].

Вірусні інфекції — це постійна проблема здоров'я людства. Зростаюча небезпека вірусних інфекцій породжує необхідність пошуку нових противірусних препаратів, які не є токсичними для людини. Створення безпечних та ефективних противірусних препаратів складне, оскільки віруси використовують клітини хазяїна для реплікації. Більш того, основна складність розробки вакцин та противірусних препаратів пов'язана з варіацією вірусу, його мутагенністю та призвичаюватися до антибіотиків тощо.

Однак гостро стоїть проблема лікування людини після хірургічних втручань або після опікових травм. Перепоною цього є деякі бактерії, які заважають загоюванню поранених місць та не дають можливості скорішого одужання людини. Як показали наші дослідження [9-12], деякі формазани являються перспективними для боротьби з наступними культурами: *P. Aeruginosa*, *E. coli*, *S. aureus*, *B. subtilis*, *C. albicans*.

Якщо взяти до уваги також інші дослідження формазанів можна виявити наступні факти:

1. Синтезовані нами формазани, проявляють гарну антимікробну дію у порівнянні зі стандартною дозою препарату ципрофлоксацину, а два останні зразки взагалі перевищують його показники.

2. Порівнюючи результати протибактеріальної активності отриманих нами формазанів з результатами інших закордонних досліджень, можна висловити думку, що в подальшій роботі бажане додаткове вивчення противірусної активності отриманих формазанів і розширення асортименту таких похідних за рахунок варіювання замісників в усіх трьох фрагментах молекули – альдегідній частині, арилгідразинній та діазоскладовій, так як електронна природа замісників в будь-якій частині молекули може суттєво вплинути на біологічну активність формазану.

Література

1. Бузыкин Б.И. Химия формазанов / Б.И. Бузыкин, Г.Н. Липунова, Л.П. Сысоева, Л.И. Русинова. – М.: «Наука». – 1992. – 375 с.
2. Бузыкин Б.И. Прогресс в химии формазанов / Б.И. Бузыкин, Г.Н. Липунова, И.Г. Первова. – М.: «Научный мир». – 2009. – 291 с.
3. Habib Tezcan, Şendil Can, Ramazan Tezcan The synthesis and spectral determination of 3-substituted phenyl-1,5-diphenylformazans. // Dyes and pigments. – 2002. – Vol. 52. – P. 121-127.
4. Babu A. N., Nadendla R. R. Synthesis and Antimicrobial Activity of 1-Substituted Phenyl-3-substituted Phenyl-4-[(3,4,5-trimethoxy)-5-benzyl]-4-aminopyrimidine formazans. // Asian Journal of Chemistry. – 2011. – Vol. 23. – № 1. – P. 278-280.

5. Gurusami Mariappan, Rejaul Korim, Nand Madhwa Joshi, Faruk Alam, Rajib Hazarika, Deepak Kumar, Tiewlasubon. Synthesis and biological evaluation of formazan derivatives // Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & research. – 2010. – Vol. 1. – Issue 4. – P. 396-400.

6. Revanasiddappa B. C., Subrahmanyam E. V. S. Synthesis and biological studies of some novel formazans // Oriental Journal of chemistry. – 2010. – Vol. 26. – № 1. – P. 243-246.

7. Amarish B. Samel, Nandini R. Pai Synthesis and Antimicrobial Activity of some novel Formazan Derivatives. // Journal of Chemical and Pharmaceutical Research. – 2010. – Vol. 2. – № 4. – P. 60-67.

8. Ayşe Şahin Yağlioğlu, Hülia Şenöz Synthesis of novel 5-substituted phenyl-3-(p-isopropylphenyl)-1-phenylphormazan and their biological activities. // Turkish Journal of Chemistry. – 2017. – Vol. 41. – P. 883-891.

9. Немченко Н. В., Пунько В. С., Калашнікова Т. О., Мироненко Л. С., Дістанов В. Б. Синтез та дослідження похідних формазанів – потенційних біологічно активних речовин. // Матеріали II Міжнародної науково-практичної конференції «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів». – Харків: НФаУ. – Т. 2. – 2018. – С. 209-210.

10. Дістанов В. Б., Немченко Н. В., Фалалєєва Т. В., Мироненко Л. С. Синтез нових похідних формазанів – потенційних біологічно активних речовин // Тези доповідей IV Всеукраїнської науково-практичної конференції «Актуальні проблеми науково-промислового комплексу регіонів – 2018». – Рубіжне: Інститут хімічних технологій Східноукраїнського національного університету імені Володимира Даля. – 2018. – С. 26-30.

11. Голубенко Є. А., Пунько В. С., Івченко П. П., Мироненко Л. С., Калашнікова Т. О., Дістанов В. Б. Арилгідразони – прекурси для синтезу формазанів // Матеріали III Міжнародної науково-практичної конференції «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів». – Харків: НФаУ. – 2019. – С. 67-68.

12. Дістанов В. Б., Голубенко Є. А., Породнов А. О., Фалалєєва Т. В., Мироненко Л. С. Розробка принципової схеми отримання гідразонів і формазанів. // Матеріали доповідей V Всеукраїнської науково-практичної конференції «Актуальні проблеми науково-промислового комплексу регіонів – 2019». – Рубіжне: Інститут хімічних технологій Східноукраїнського національного університету імені Володимира Даля. – 2019. – С. 22-26.

БІОТЕХНОЛОГІЯ ОТРИМАННЯ ТА ВИКОРИСТАННЯ КАЗЕЇНОВИХ ФОСФОПЕПТИДІВ

Сторож Л.А., Маліцька Н.І., Процик Д.І., Юкало В.Г.

*Тернопільський національний технічний університет імені Івана
Пулюя, м. Тернопіль, biotech@tu.edu.te.ua*